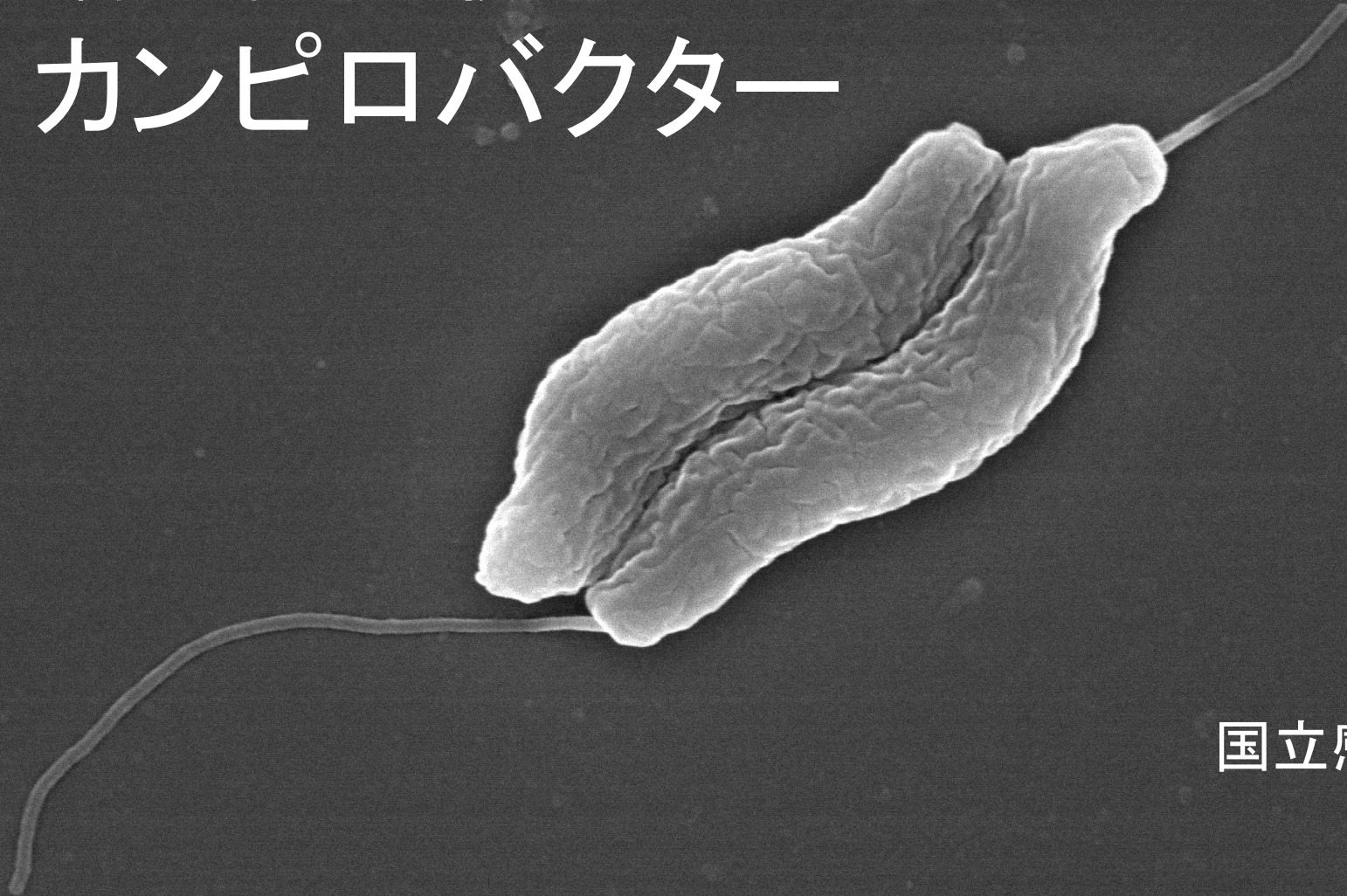


令和6年2月15日(木)
希少感染症診断技術研修会

カンピロバクター



国立感染症研究所
細菌第一部
山本 章治
yshouji@niid.go.jp

カンピロバクター食中毒(≒腸炎)

感染後2日から7日程度の潜伏期間を経て発症する下痢を主症状とした腸炎

カンピロバクター属細菌63種(16亜種)のうち
食中毒の原因となる種は. . . .

Campylobacter jejuni subsp. *jejuni*: 90%以上

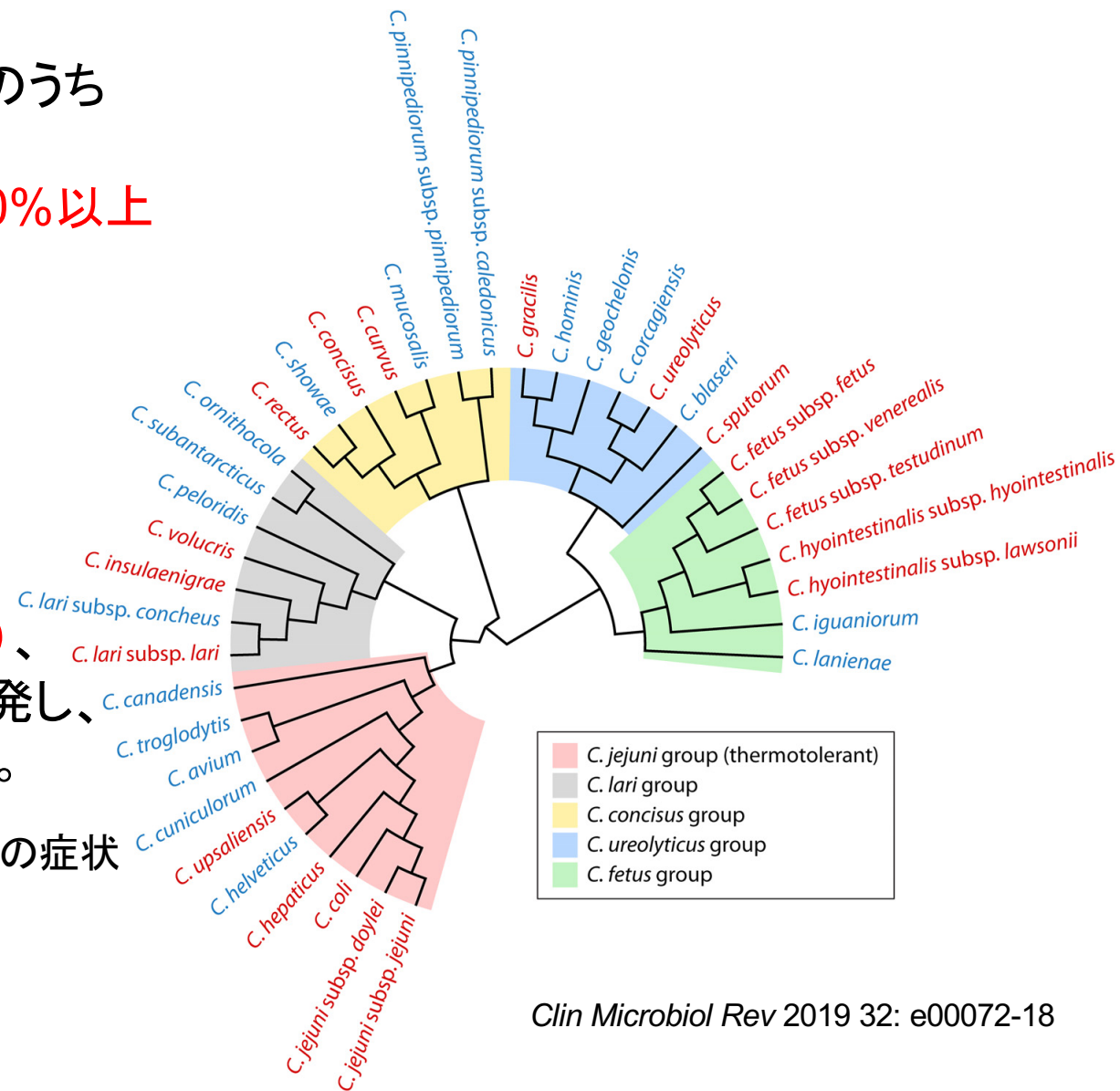
Campylobacter coli: 数%

食品衛生法:カンピロバクター食中毒
感染症法:感染性胃腸炎(5類感染症)
バイオセーフティレベル:BSL2

腸炎による致死率は極めて低いが
(< 0.1%)、**ギラン・バレー症候群(GBS)**、
反応性関節炎、炎症性腸疾患などを併発し、
健康に重大な被害を及ぼす場合がある。

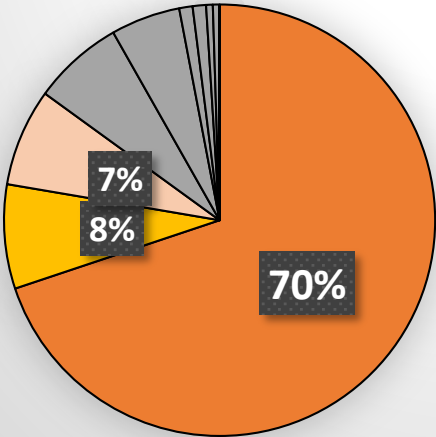
その他、敗血症、髄膜炎などの症状

C. fetus subsp. *fetus*
C. lari subsp. *lari*
C. upsaliensis
C. ureolyticus
など



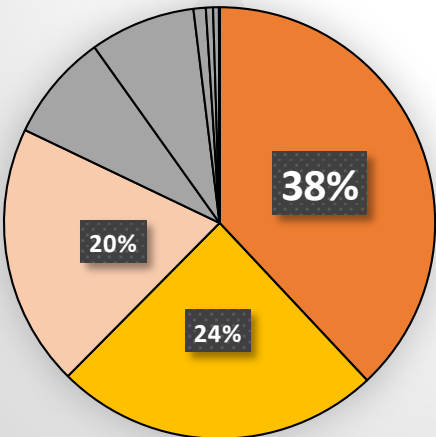
2023年 細菌性食中毒の国内発生状況

事件数 (192人)



- **カンピロバクター・ジェジュニ/コリ**
- サルモネラ属菌
- ぶどう球菌
- ウエルシュ菌
- 腸管出血性大腸菌 (VT産生)
- 腸炎ビブリオ
- セレウス菌
- その他の病原大腸菌

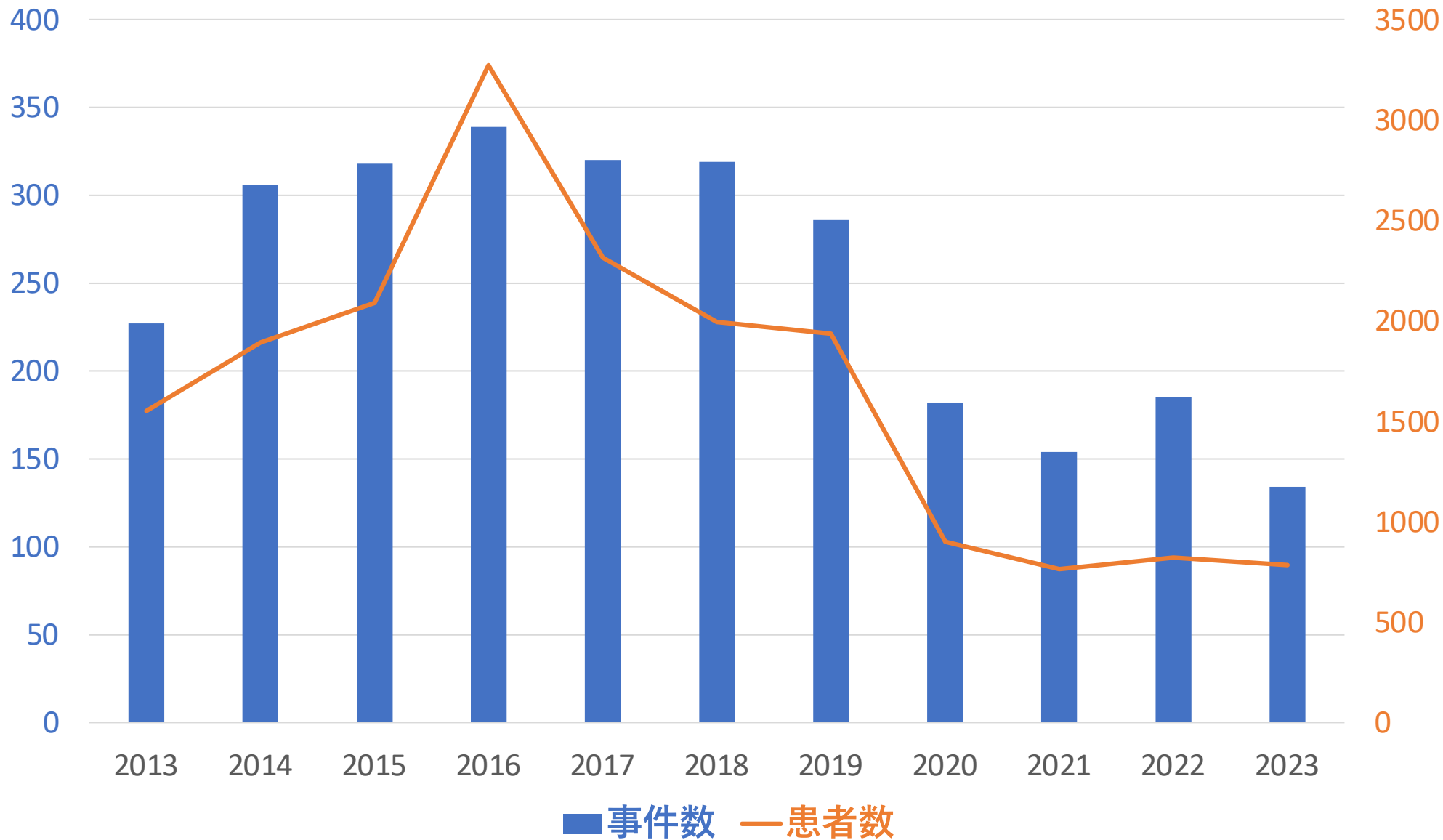
患者数 (2,060人)



- **カンピロバクター・ジェジュニ/コリ**
- **ウエルシュ菌**
- **サルモネラ属菌**
- 腸管出血性大腸菌 (VT産生)
- ぶどう球菌
- セレウス菌
- コレラ菌
- エルシニア・エンテロコリチカ

データ出典:厚生労働省食中毒統計資料

カンピロバクター食中毒の国内発生動向



データ出典:厚生労働省食中毒統計資料

カンピロバクター食中毒の特徴

- 事件あたりの患者数が少ない
 - 集団事例の比率が低い
- ➔ 感染する確率が低い

| 細菌 | 事件あたりの患者数 | | | | |
|-------------------|-----------|-------|-------|-------|-------|
| | 2018年 | 2019年 | 2020年 | 2021年 | 2022年 |
| ウエルシュ菌 | 72.5 | 53 | 56 | 63.9 | 66.7 |
| カンピロバクター・ジェジュニ/コリ | 6.3 | 6.8 | 4.9 | 4.9 | 4.4 |
| サルモネラ属菌 | 35.6 | 22.7 | 26.1 | 39.8 | 31.7 |
| ブドウ球菌 | 15.6 | 17.1 | 12.4 | 15.8 | 15.4 |
| 腸管出血性大腸菌 | 14.3 | 8.3 | 6 | 4.7 | 9.8 |

データ出典: 厚生労働省食中毒統計資料

Comparing Sporadic and Outbreak Foodborne Illness

Table 1. Number of outbreak cases versus sporadic cases and outbreak fraction, FoodNet data, United States, 2004–2011*

| Pathogen | Outbreak cases | Sporadic cases | Outbreak fraction, % |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------------|
| <i>Campylobacter</i> | 195 | 42,744 | 0.5 |
| <i>Escherichia coli</i> O157 | 730 | 3,117 | 19.0 |
| <i>Listeria</i> | 56 | 1,024 | 5.2 |
| <i>Salmonella</i> | 3,161 | 50,690 | 5.9 |

*Representing 101,717 reports with complete data for all study variables out of 110,157 total reports. FoodNet, Foodborne Diseases Active Surveillance Network.

感染経路

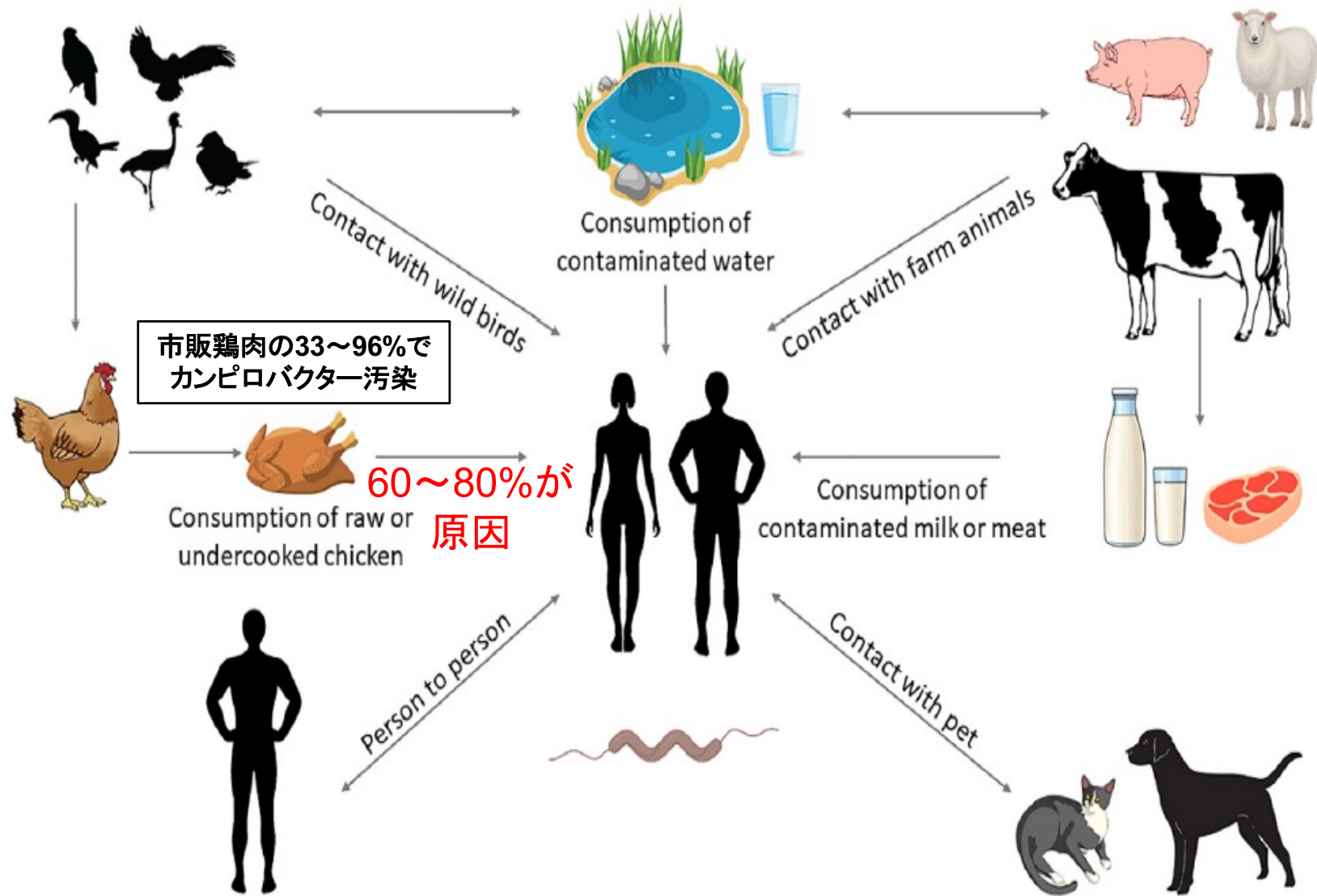
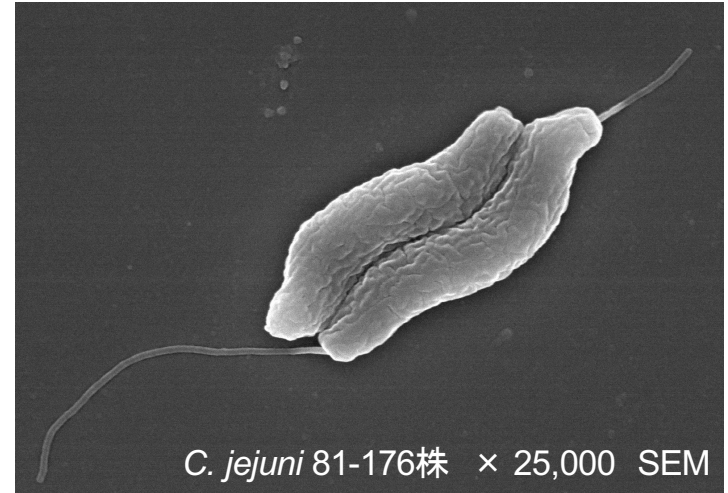


Fig. 1. Reservoirs and routes of transmission associated with *Campylobacter* species. The microorganism can be transmitted to humans through consumption of raw or undercooked contaminated food, consumption of contaminated water, via contact with food-producing animals, wild animals, companion animals, and person to person transmission (fecal-oral or via fomites).

細菌学的特性

カンピロバクター属および菌種を同定、菌株を型別するための指標となる(もしくは判定に影響を及ぼす)

- グラム陰性細菌
- 特徴的なS型螺旋状の形態
- 両極にべん毛を保有、高い運動性あり
- 微好気性(3~15% O₂)で大気中では増殖不能
- 30~46°Cの範囲で増殖可能(一部例外あり)
- 好湿性で乾燥に弱い
- オキシダーゼ陽性、カタラーゼ陽性、その他生化学的性状の有無
- アミノ酸代謝系が発達、糖代謝系は未発達(一部例外あり)
- 潜在的に1つの菌株から26万~5,500億通りの多様性をつくることが可能(相変異)
- べん毛、LOS(lipooligosaccharide)、CPS(capsular polysaccharide)などの菌体表層構造やCDT(cytolethal distending toxin)が病原性に関与
- GBSの発症は特異的なLOS構造に起因、腸炎の発症に関わる決定的な因子は不明



国内大規模集団事例(2023)

三重県 令和5年1月 某飲食店

喫食者:85名

有症者:41名、19歳・20歳の男女(複数名から*C. jeuni*検出)

原因食品:不明(夕食に提供したコース料理)

高知県 令和5年7月 某保育園

喫食者:65名

有症者:58名、10歳未満~20歳代・40歳代の男女(複数名から*C. jeuni*検出)

原因食品:不明(給食)

石川県 令和5年8月 某飲食店(現時点では食中毒統計にはカウントされず)

喫食者:

有症者:892名、10歳未満~20歳代・40歳代の男女(複数名から*C. jeuni*検出)

原因食品:提供された食事(湧水を用いて調理されたもの)

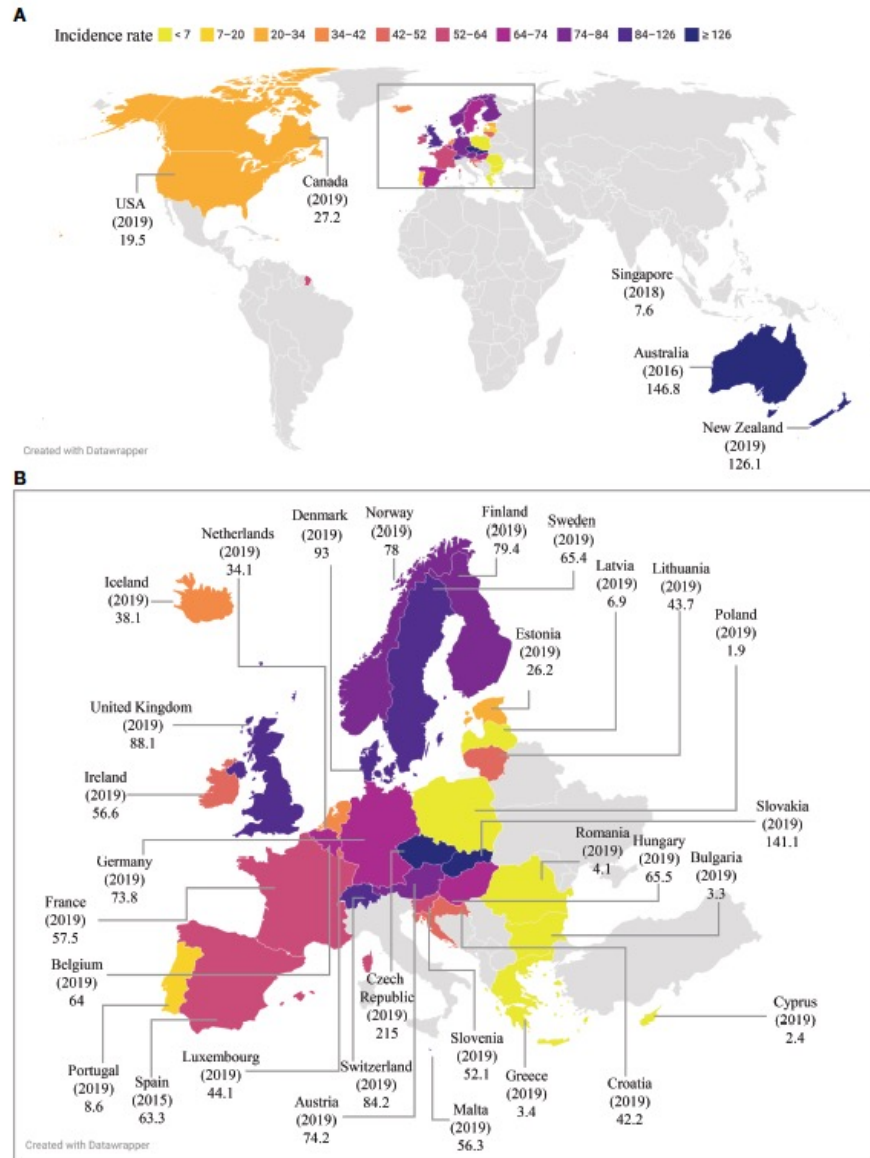
長野県 令和5年10月 某旅館

喫食者:47名

有症者:44名、10歳代~40歳代の男女(複数名から*C. jeuni*検出)

原因食品:提供された食事

海外の状況



Impact of COVID-19 on the incidence of campylobacteriosis

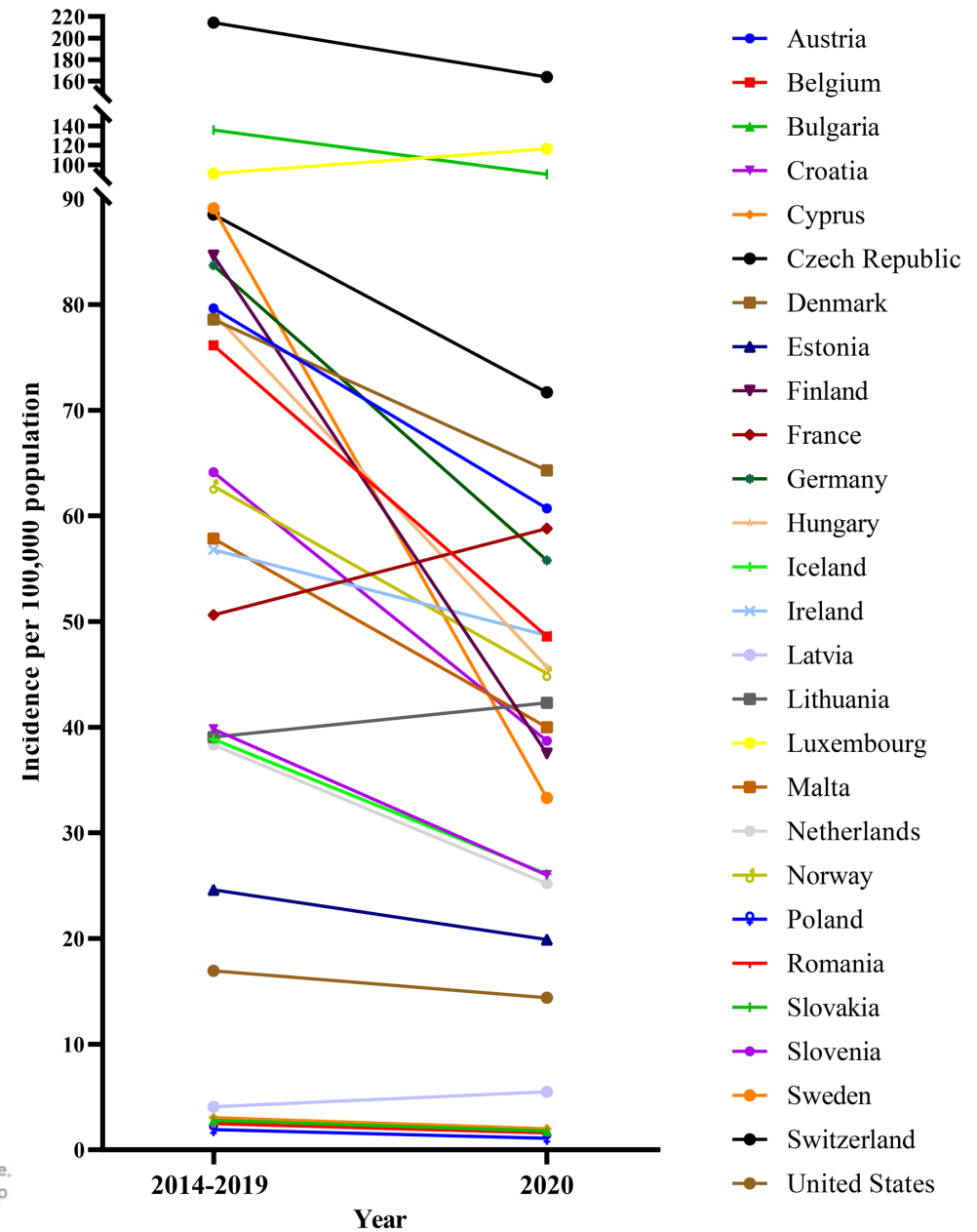


FIGURE 1
Reported global incidence of campylobacteriosis. Reported incidence rates of campylobacteriosis worldwide (A) and in Europe (B) are presented as per 100,000 population. Data presented in the figure were mainly from 2019. In countries where the 2019 data were not available, data from a previously available year were used. Countries with no reported incidence of campylobacteriosis available were in grey colour. Map was created with Datawrapper.

ギラン・バレー症候群 (GBS) の集団発生 (ペルー)

2019年

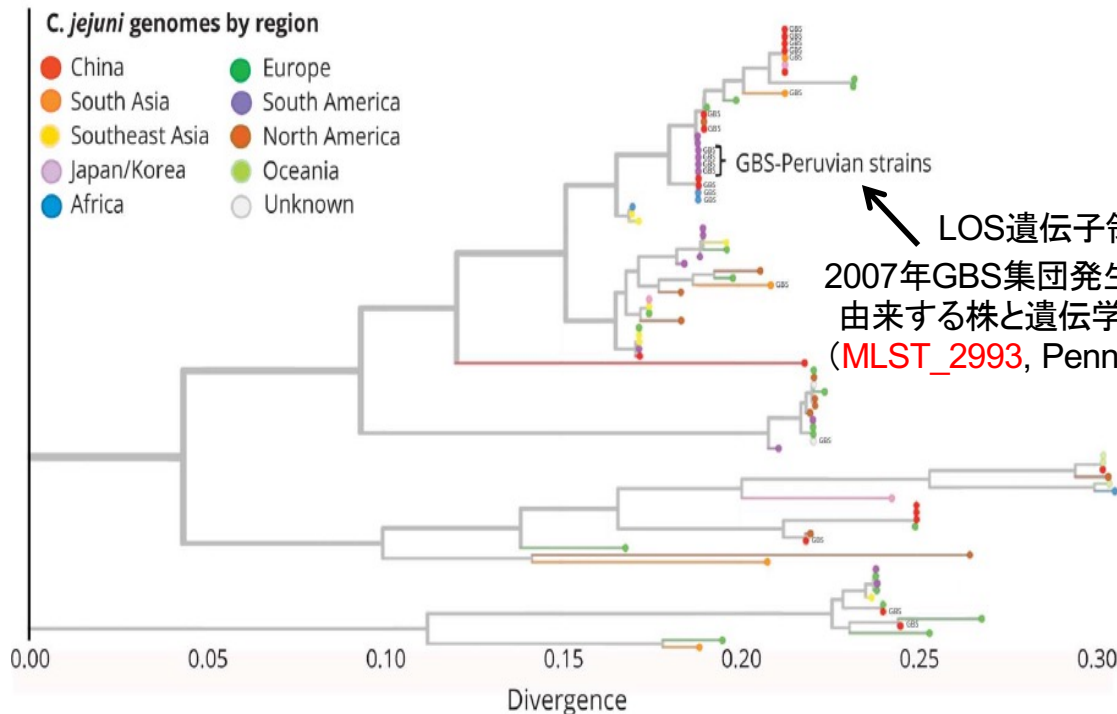
Large Outbreak of Guillain-Barré Syndrome, Peru, 2019

Emerging Infect Dis 2020 11: 2778-2780

世界的には、0.6-4人/人口100,000人あたり

2019年 29人/人口100,000人あたり

43検体のうち、28検体(65%)が *C. jejuni* の先行感染の疑い



Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021 8:e952

Whole genome MLST

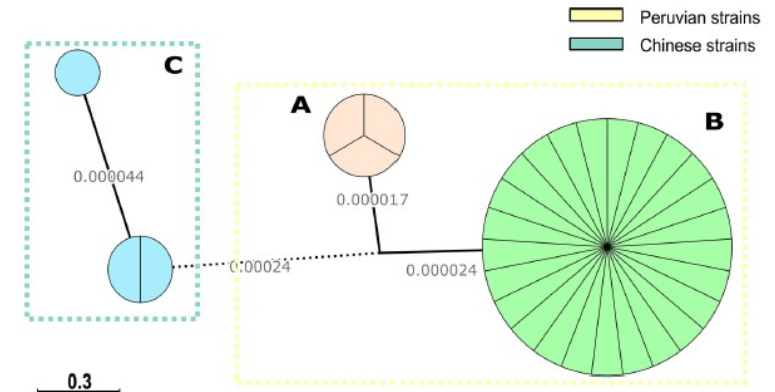


FIG 3 Whole-genome MST of *C. jejuni* ST-2993 used in this study. The numbers over branches infer relatedness by stating the substitution per sequence site. Branches spanning <0.00001 substitutions per site were collapsed for clarity. A represents Peruvian Amazon strains while B represents Peruvian GBS strains. C represents Chinese GBS strains.

Microbiol Spectr 2022 10:01187-22

2023年



Briefing Note:
Increase in cases
Guillain-Barré Syndrome
Peru

10 July 2023

2023年6月10日から7月15日の間にGBSの疑い例が130例報告された。このうち44例が確定診断済みであり、予測を上回る症例数が確認された。22検体のうち14検体(63%)が *C. jejuni* 陽性。MLST_2993の関与が示唆された。

藥劑耐性

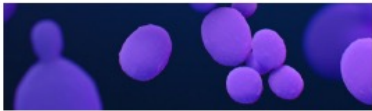
緊急

Urgent Threats

These germs are public health threats that require urgent and aggressive action:



CARBAPENEM-RESISTANT
ACINETOBACTER



CANDIDA AURIS



CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE



CARBAPENEM-RESISTANT
ENTEROBACTERIACEAE



DRUG-RESISTANT
NEISSERIA GONORRHOEAE

懸念

Concerning Threats

These germs are public health threats that require careful monitoring and prevention action:



ERYTHROMYCIN-RESISTANT
GROUP A STREPTOCOCCUS



CLINDAMYCIN-RESISTANT
GROUP B STREPTOCOCCUS

深刻

Serious Threats

These germs are public health threats that require prompt and sustained action:



DRUG-RESISTANT
CAMPYLOBACTER



DRUG-RESISTANT
CANDIDA



ESBL-PRODUCING
ENTEROBACTERIACEAE



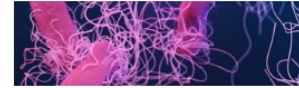
VANCOMYCIN-RESISTANT
ENTEROCOCCI



MULTIDRUG-RESISTANT
PSEUDOMONAS AERUGINOSA



DRUG-RESISTANT
NONTYPHOIDAL SALMONELLA



DRUG-RESISTANT
SALMONELLA SEROTYPE TYPHI



DRUG-RESISTANT
SHIGELLA



METHICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS



DRUG-RESISTANT
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE



DRUG-RESISTANT
TUBERCULOSIS



【抗菌薬による治療】

一般的には補液などの対症療法のみで自然軽快することがほとんどである。しかし、重症例や免疫不全者の場合などには抗菌薬の投与が適応となる。カンピロバクターは世界的にキノロン系薬の耐性がすすんでいる²⁶⁾。このため、現在はマクロライド系薬が第一選択となっているが、近年マクロライド耐性の菌も出現しており問題となっている²⁷⁾。免疫不全者などにおけるマクロライド抗菌薬による早期の治療は、菌の排出期間短縮と症状の軽減が報告されている^{28)~30)} (B II)。

推奨される治療薬

- CAM 経口 1回 200mg・1日2回・3~5日間
- AZM 経口 1回 500mg・1日1回・3~5日間
- EM 経口 1回 200mg・1日4回・3~5日間

日本化学療法学会雑誌 2016 vol. 64 no. 1



| | PERCENTAGE OF CAMPYLOBACTER* | ESTIMATED NUMBER OF INFECTIONS PER YEAR | ESTIMATED INFECTIONS PER 100,000 U.S. POPULATION |
|--|------------------------------|---|--|
| DECREASED SUSCEPTIBILITY TO CIPROFLOXACIN | 28% | 429,600 | 130 |
| DECREASED SUSCEPTIBILITY TO AZITHROMYCIN | 4% | 55,600 | 20 |
| DECREASED SUSCEPTIBILITY TO CIPROFLOXACIN OR AZITHROMYCIN | 29% | 448,400 | 140 |
| DECREASED SUSCEPTIBILITY TO CIPROFLOXACIN AND AZITHROMYCIN | 2% | 36,800 | 10 |

Antibiotic susceptibility helps describe how sensitive germs are to particular antibiotics. An antibiotic can stop the growth of or kill a susceptible germ.

*Average (2015-2017), includes *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*.

CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019

都道府県知事 殿

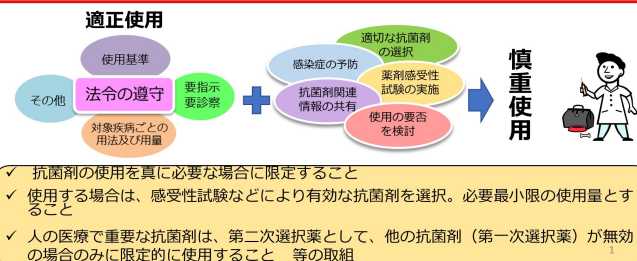
令和5年5月31日

農林水産省消費・安全局長

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2023-2027) の策定に基づく
薬剤耐性対策の推進について

抗菌剤の慎重な使用

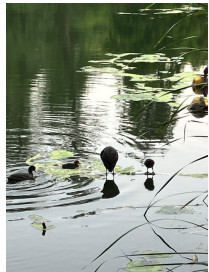
- ▶ 適切な診断に基づいて抗菌剤の使用を真に必要な場合に限定。使用する必要がある場合は、有効な抗菌剤を適切に選ぶとともに、必要最小限の使用量とする。→ 薬剤耐性菌の出現を最小限に抑える。
 - ▶ 法令等に基づく適正使用^(※)よりも、更に注意して抗菌剤を使用(慎重使用)。
- (※ 適正使用：獣医師の指示に基づく販売、獣医師自らの診察に基づく投与や指示書の発行等を定めた法令及び用法・用量を遵守し、使用上の注意にしたがって使用すること。)



- ✓ 抗菌剤の使用を真に必要な場合に限定すること
- ✓ 使用する場合は、感受性試験などにより有効な抗菌剤を選択。必要最小限の使用量とすること
- ✓ 人の医療で重要な抗菌剤は、第二選択薬として、他の抗菌剤(第一選択薬)が無効の場合のみに限定的に使用すること 等の取組

カンピロバクター疑い食中毒の原因究明までの大まかな流れ

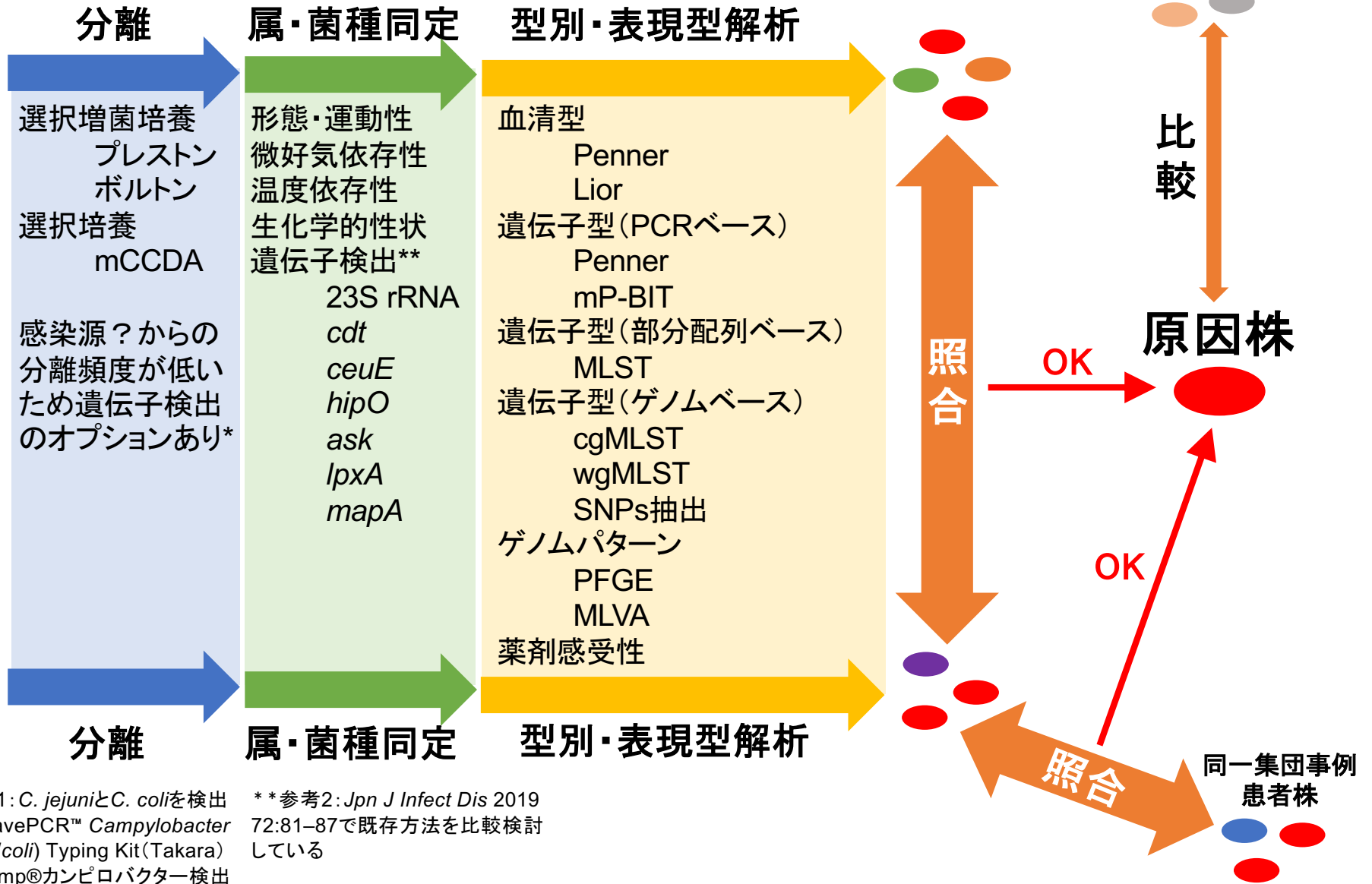
感染源？



患者



国内・海外事例株等



*参考1: *C. jejuni*と*C. coli*を検出
CycleavePCR™ *Campylobacter*
(*jejuni/coli*) Typing Kit (Takara)
Loopamp®カンピロバクター検出
試薬キット(栄研化学)

**参考2: *Jpn J Infect Dis* 2019
72:81-87で既存方法を比較検討
している

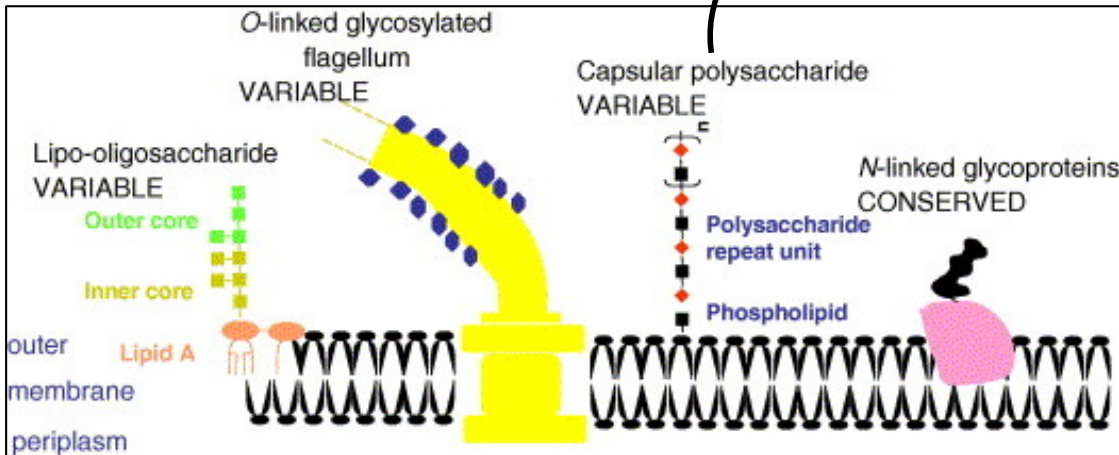
令和5年度カンピロバクターリファレンス委員会

| ブロック等 | 担当者 | 所属(機関・部署) | 活動内容 |
|--------|-------|------------------------|--|
| 世話人 | 山本 章治 | 国立感染症研究所 細菌第一部 | <ul style="list-style-type: none">• 簡便で精度が高い菌株型別法の導入• 薬剤感受性試験項目のアップデート• その他試験法の改善・導入の検討(アンケート実施予定)• 年あたり散发事例由来約100株の試験と特性把握 |
| 北海道・東北 | 今野 貴之 | 秋田県健康環境センター 保健衛生部 | |
| 関東・甲信越 | 赤瀬 悟 | 東京都健康安全研究センター 微生物部 | |
| 東海・北陸 | 山田 和弘 | 愛知県衛生研究所 生物学部 | |
| 近畿 | 坂田 淳子 | 大阪健康安全基盤研究所 微生物部 | |
| 中国・四国 | 大塚 仁 | 山口県環境保健センター 保健科学部 | |
| 九州・沖縄 | 伊豆 一郎 | 熊本県保健環境科学研究所 微生物科学部 | |

Penner血清型の遺伝子型別法の簡便化

相変異などによって高頻度に
型別不能な株が出現

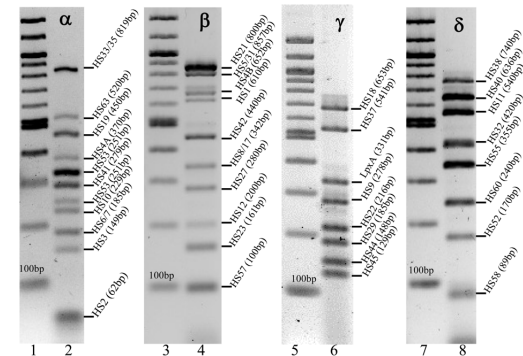
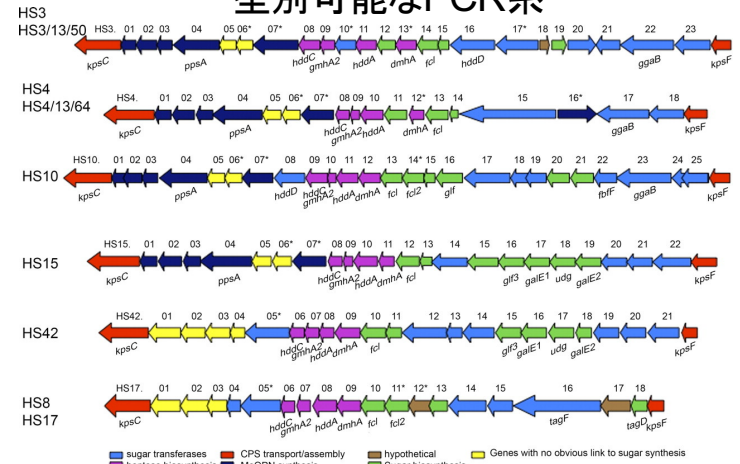
CPS



FEMS Microbiol Rev 2005 29: 377-390

市販血清型別キットがカバーする
25種類の血清型に特化

47種類の血清型を遺伝子レベルで
型別可能なPCR系



PLoS ONE 2015 10: e0144349

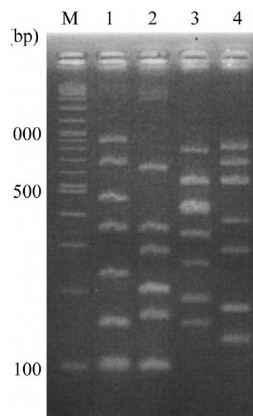
日本食品微生物学会雑誌 Jpn. J. Food Microbiol., 38(3), 123-128, 2021

= 技 術 =

国内の *Campylobacter jejuni* 血清型別に対応した
改良 Penner PCR 型別法

今野 貴之^{*1†}・山田 和弘^{*2}・赤瀬 悟^{*3}・坂田 淳子^{*4}・
尾羽根 紀子^{*5}・森 美聡^{*6}・横山 敬子^{*3}・
山本章 治^{*7}・朝倉 宏^{*8}

(^{*1}秋田県健康環境センター, ^{*2}愛知県衛生研究所, ^{*3}東京都健康安全研究センター, ^{*4}大阪健康安全基盤研究所,
^{*5}山口県環境保健センター, ^{*6}熊本県保健環境科学研究所, ^{*7}国立感染症研究所, ^{*8}国立医薬品食品衛生研究所)
(受付: 令和3年3月23日)
(受理: 令和3年5月18日)



- 型別率、正解率ともに95%以上。
- 令和4年度から標準プロトコールと陽性対照DNAの配布を開始(希望機関のみ)。

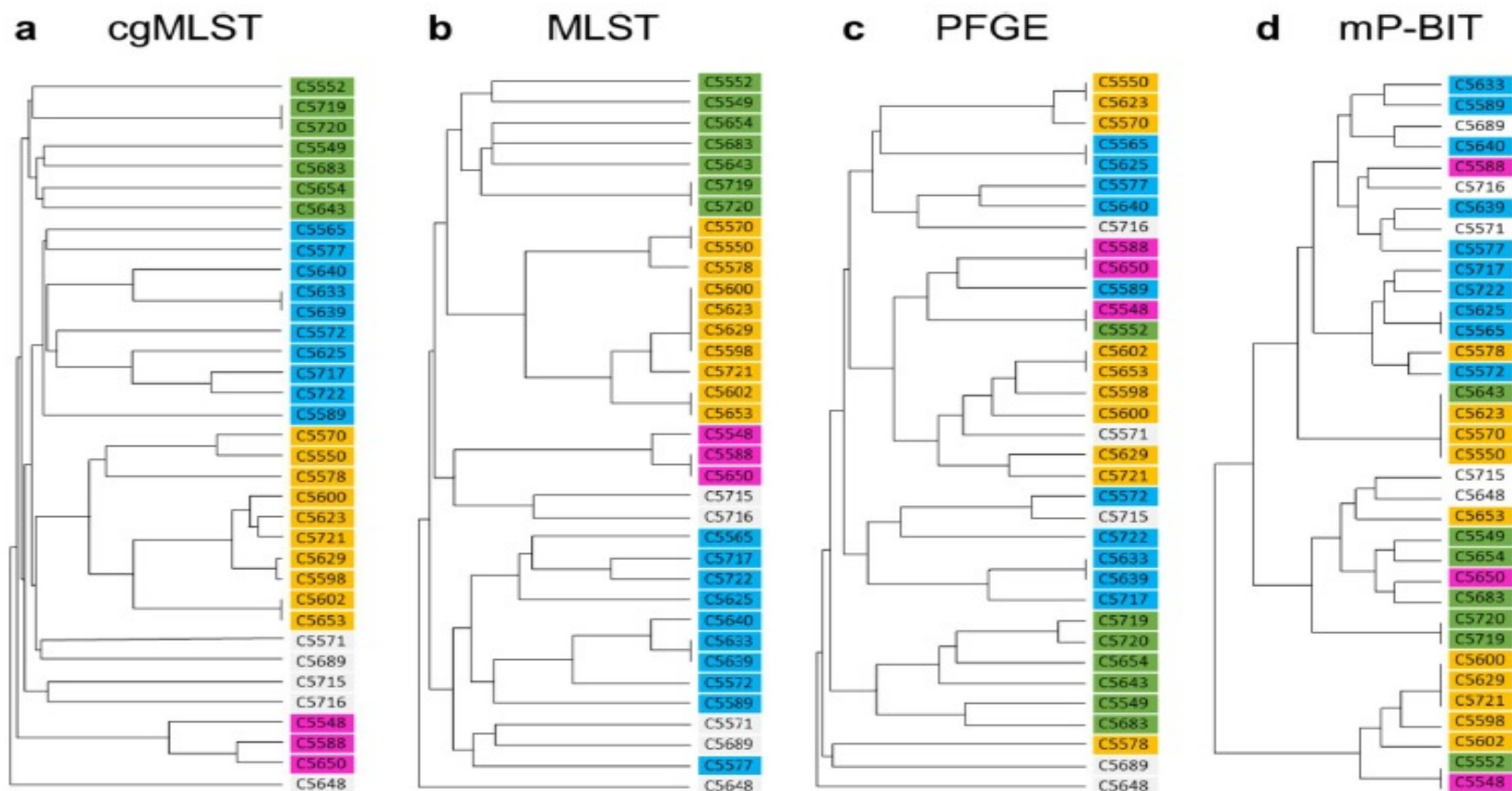
Penner遺伝子型の成績

| Penner 遺伝子型 | 対応する HS抗原型 | リファレンス委員会 2022分離株 菌株数(頻度) | 協力機関 2019-2023分離株 菌株数(頻度) |
|----------------|---------------|---------------------------------|---------------------------------|
| gB 群 | HS:2 | 28 (22.6%) | 59 (24.6%) |
| gD 群 | HS:4/13/16等 | 21 (16.9%) | 33 (13.8%) |
| gG 群 | HS:8/17 | 15 (12.1%) | 19 (7.9%) |
| gO 群 | HS:19 | 9 (7.3%) | 16 (6.7%) |
| gC 群 | HS:3 | 6 (4.8%) | 7 (2.9%) |
| gE 群 | HS:5 | 6 (4.8%) | 18 (3.3%) |
| gI 群 | HS:10 | 6 (4.8%) | 8 (1.8%) |
| gY 群 | HS:37 | 6 (4.8%) | 13 (5.4%) |
| gR 群 | HS:23/36/53 | 5 (4%) | 13 (5.4%) |
| gA 群 | HS:1 | 4 (3.2%) | 9 (3.8%) |
| gU 群 | HS:31 | 3 (2.4%) | 4 (1.7%) |
| gZ6 群 | HS:55 | 3 (2.4%) | 1 (0.4%) |
| gF 群 | HS:6/7 | 2 (1.6%) | 4 (1.7%) |
| gK 群 | HS:12 | 1 (0.8%) | 3 (1.3%) |
| gS 群 | HS:27 | 1 (0.8%) | 4 (1.7%) |
| gZ7 群 | HS:57 | 1 (0.8%) | 4 (1.7%) |
| 型別不能 | - | 7 (5.6%) | 21 (8.8%) |
| 計 | | 124 | 240 |

■ GBS患者からの分離頻度が高い血清群： O群を筆頭に、A群、B群、D群、R群、Z2群(HS:41)

J Clin Microbiol 2005 43: 335-339; *Clin Microbiol Infect* 2015 21: 852 e1-852 e9

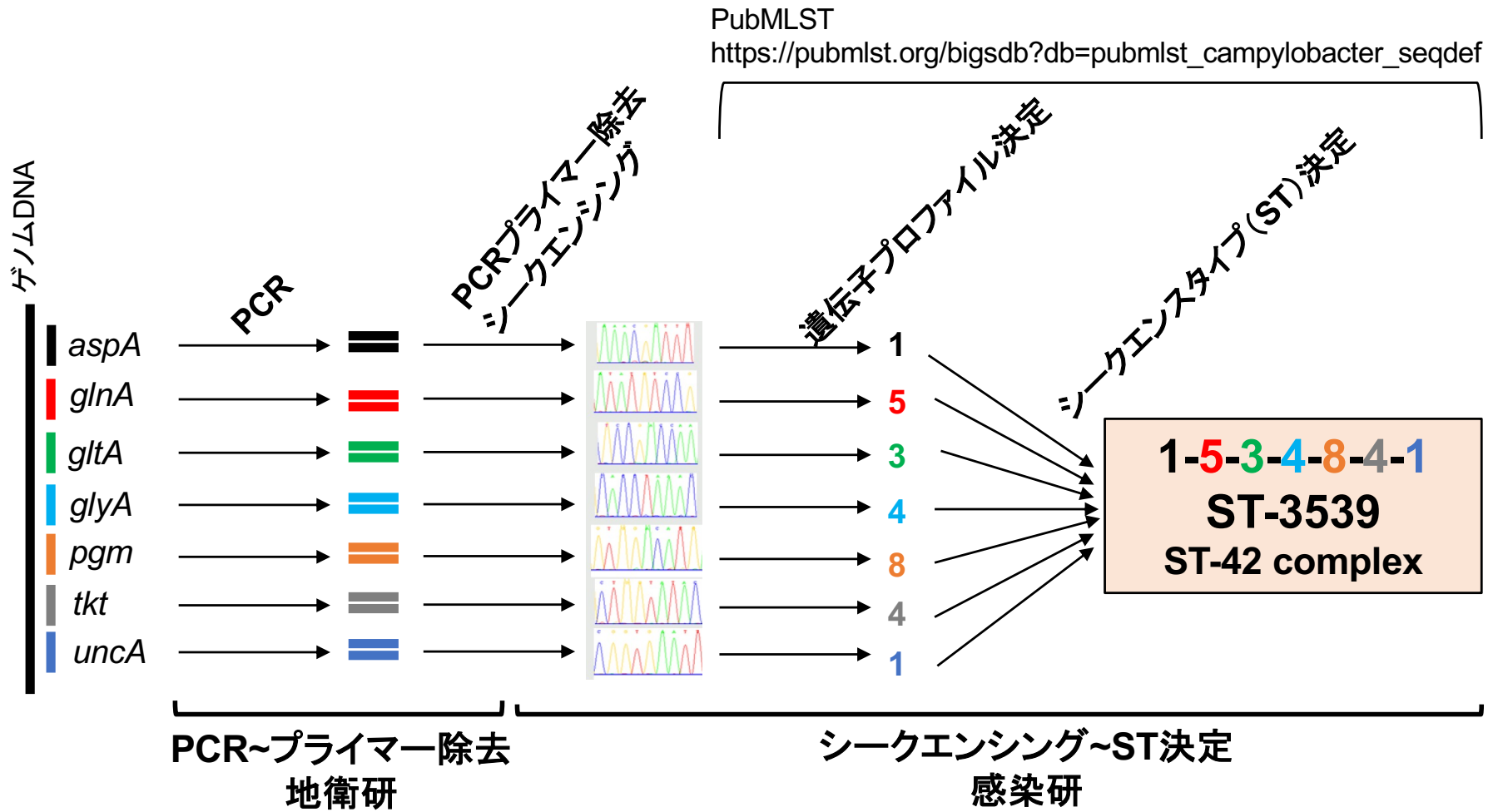
カンピロバクターにおけるDNAベースの型別法の比較



| | | | | |
|--------|----------------|----------------|---|---------------|
| 標的遺伝子 | 1,142遺伝子(保存性高) | 7遺伝子(ハウスキーピング) | - | 18遺伝子(病原性等) |
| 遺伝子型 | 73,492型(現時点) | 13,953型(現時点) | - | 262,144型(理論値) |
| 菌株識別能 | 高 | 中 | 中 | 中 |
| 系統識別能 | 高 | 中 | 低 | 低 |
| 簡便性 | 低 | 中 | 低 | 高 |
| データ汎用性 | 高 | 高 | 低 | 低 |
| コスト | 高 | 中 | 低 | 低 |

Multilocus Sequence Typing (MLST)

(*J Clin Microbiol* 2001 39:14-23)



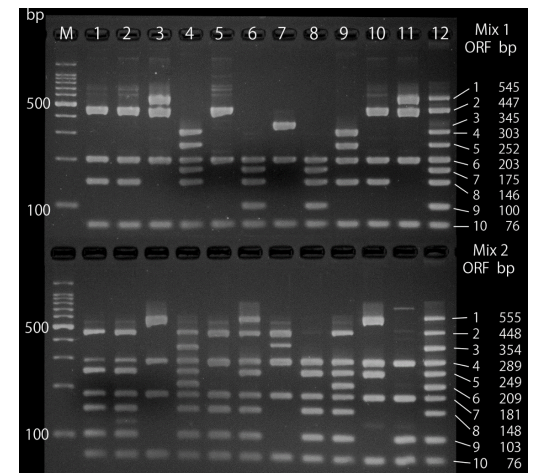
リファレンス委員会において試行中

Multiplex PCR Binary Typing (mP-BIT) 法

(*Appl Environ Microbiol* 2010 76:1533-1544; *J Infect Chemother* 2015 21:50-54)

- 18個の遺伝子をマルチプレックスPCRで増幅、バンドの有無を数値化
(理論的には $2^{18} = 262,144$ 通りの型が想定 実際はもっと少ない可能性)
- MLSTと同等の菌株識別能あり (系統識別能は劣る可能性)
- 地衛研等による使用実績あり (*Jpn J Food Microbiol* 2020 37:132-142)

| Isolate No. | ORF number (mix1) | | | | | | | | | | ORF number (mix2) | | | | | | | | | | Binary code | mP-BIT score |
|-------------|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---------------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | |
| CJ13A-1-1 | - | + | - | - | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | + | - | + | + | + | + | 010001010-010110111 | 138-183 |
| CJ13A-2-2 | - | + | - | - | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | + | - | + | + | + | + | 010001010-010110111 | 138-183 |
| 3302 | + | + | - | - | - | + | - | - | - | + | + | - | - | + | - | - | + | - | - | + | 110001000-100100100 | 392-292 |
| 3311 | - | - | - | + | + | + | + | + | - | + | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 000111110-011111111 | 62-255 |
| 3317 | - | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - | + | - | + | - | - | + | + | + | + | 010001000-010100111 | 136-167 |
| 3325 | - | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + | - | + | + | + | + | 000001111-110110111 | 15-139 |
| 3330 | - | - | - | - | - | + | - | - | - | + | - | + | + | + | - | - | + | - | - | + | 000001000-011100100 | 8-228 |
| 3344 | - | - | + | - | - | + | + | + | + | + | - | - | - | + | + | - | + | + | + | + | 001001111-000110111 | 79-55 |
| 3352 | - | - | - | - | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | + | + | + | + | + | + | 000001010-010111111 | 10-191 |
| 3395 | - | + | - | + | + | + | - | + | - | + | + | - | - | + | + | - | + | - | - | + | 010111010-100110100 | 186-308 |
| 3398 | + | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | + | - | + | + | 110001000-000100101 | 392-37 |



リファレンス委員会においてMLSTとの併用、標準プロトコールならびに陽性対照DNAについて検証を行なっている

薬剤感受性試験のアップデート



日本化学療法学会雑誌 2016 vol. 64 no. 1

【抗菌薬による治療】

一般的には補液などの対症療法のみで自然軽快することがほとんどである。しかし、重症例や免疫不全者の場合などには抗菌薬の投与が適応となる。カンピロバクターは世界的にキノロン系薬の耐性化がすすんでいる²⁶⁾。このため、現在はマクロライド系薬が第一選択となっているが、近年マクロライド耐性の菌も出現してきており問題となっている²⁷⁾。免疫不全者などにおけるマクロライド抗菌薬による早期の治療は、菌の排出期間短縮と症状の軽減が報告されている^{28)~30)} (BII)。

推奨される治療薬

- CAM 経口 1回 200mg・1日 2回・3~5日間
- AZM 経口 1回 500mg・1日 1回・3~5日間
- EM 経口 1回 200mg・1日 4回・3~5日間

| | PERCENTAGE OF CAMPYLOBACTER* | ESTIMATED NUMBER OF INFECTIONS PER YEAR | ESTIMATED INFECTIONS PER 100,000 U.S. POPULATION |
|--|------------------------------|---|--|
| DECREASED SUSCEPTIBILITY TO CIPROFLOXACIN | 28% | 429,600 | 130 |
| DECREASED SUSCEPTIBILITY TO AZITHROMYCIN | 4% | 55,600 | 20 |
| DECREASED SUSCEPTIBILITY TO CIPROFLOXACIN OR AZITHROMYCIN | 29% | 448,400 | 140 |
| DECREASED SUSCEPTIBILITY TO CIPROFLOXACIN AND AZITHROMYCIN | 2% | 36,800 | 10 |

Antibiotic susceptibility helps describe how sensitive germs are to particular antibiotics. An antibiotic can stop the growth of or kill a susceptible germ.
 *Average (2015-2017), includes *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*.

現行

| |
|-----------|
| エリスロマイシン |
| シプロフロキサシン |
| テトラサイクリン |
| アンピシリン |

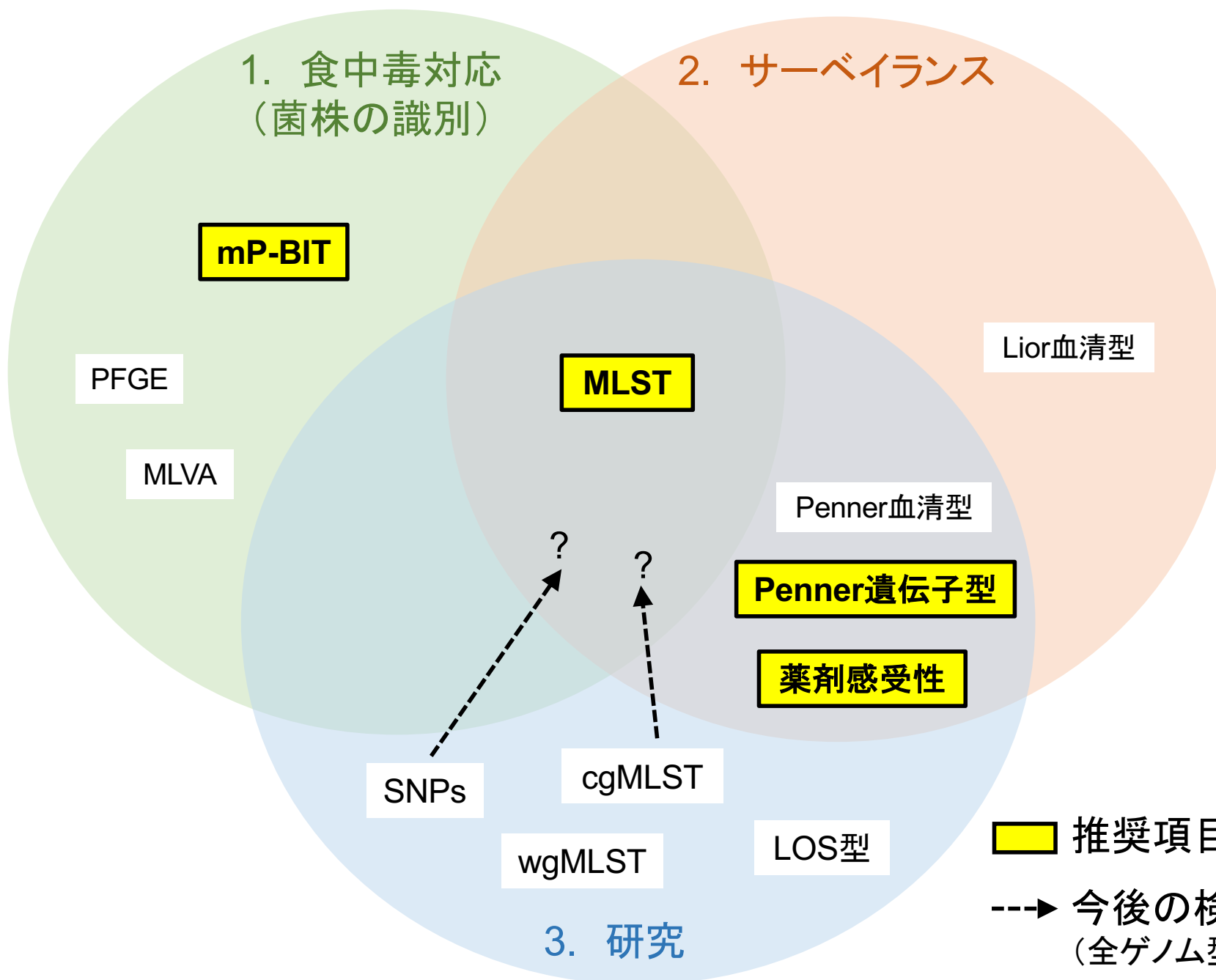


アップデート

| |
|-----------|
| クラリスロマイシン |
| アジスロマイシン |
| エリスロマイシン |
| シプロフロキサシン |
| テトラサイクリン |
| アンピシリン |

リファレンス委員会においてCLSIをベースにしたプロトコールならびに
 対照株の検証を行なっている

カンピロバクター型別・表現型解析のまとめ



謝辞

R4-R5年度 厚生労働行政推進調査事業費

「わが国の病原体検査の標準化と基盤強化、ならびに、公衆衛生上重要な感染症の国内検査体制維持強化に資する研究」

代表者・宮崎 義継、分担者・朝倉 宏(R4年度)、分担者・山本 章治(R5年度)

カンピロバクターリファレンス委員会

朝倉 宏(国立医薬品食品衛生研究所)

赤瀬 悟(東京都健康安全研究センター)

伊豆 一郎(熊本県保健環境科学研究所)

大塚 仁(山口県環境保健センター)

今野 貴之(秋田県健康環境センター):Penner遺伝子型

坂田 淳子(大阪健康安全基盤研究所)

山田 和弘(愛知県衛生研究所):mP-BIT

協力機関

岩手県環境保健研究センター

愛媛県立衛生環境研究所

京都市衛生環境研究所

埼玉県衛生研究所

静岡市環境保健研究所

